



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 561 330 A1**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 93104186.7

⑤① Int. Cl.⁵: **A61K 37/02**

⑳ Anmeldetag: 15.03.93

③① Priorität: 17.03.92 DE 4208552

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.09.93 Patentblatt 93/38

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL PT SE

⑦① Anmelder: Liedtke, Rainer K., Dr.
c/o pharmed Technologie GmbH Postfach 3
06
D-82027 Grünwald(DE)

⑦② Erfinder: Liedtke, Rainer K., Dr.
c/o pharmed Technologie GmbH Postfach 3
06
D-82027 Grünwald(DE)

⑦④ Vertreter: Tiedtke, Harro, Dipl.-Ing.
Patentanwaltsbüro, Tiedtke-Bühling-Kinne &
Partner, Bavariaring 4
D-80336 München (DE)

⑤④ **Topische Arzneiformen mit Insulin.**

⑤⑦ Zur Verbesserung und Förderung der Wundheilung und Zellregeneration werden topische Arzneiformen mit Insulin gebildet, bei denen Insulin in für lokale Anwendungszwecke pharmakologisch wirksamen Konzentrationen in pharmazeutisch für topische Anwendungen geeigneten Arzneiformen, vorzugsweise Emulsion, Suspension, Creme, Salbe, Gel oder einem Pflastersystem enthalten ist. Zur Steigerung der Wirksamkeit der topischen Anwendungsformen können als zusätzliche Bestandteile Substrate wie Einfachzucker, Cofaktoren wie Elektrolyte, andere Peptide als Insulin, Proteasehemmer und Antioxidantien zum Schutz vor Inaktivierung und Degradation, enthalten sein. Bei Emulsionen werden als Lipidphasen vorzugsweise physikochemisch und toxikologisch geeignete Mischungen von Partialglyceriden der Kettenlängen C6-C18 eingesetzt. Für interne topische Anwendungen kann der Einsatz von Vehikeln mit besonderer Wundadhäsivität erfolgen. Die topischen Arzneiformen mit Insulin sind physiologisch abgestimmte, pharmazeutisch spezifizierte topische Systeme zur Wundheilung und Zellregeneration mit biochemisch intensiver lokaler Wirksamkeit. Sie erweitern die derzeitigen Möglichkeiten der Therapie metabolisch, physikalisch oder perfusionsbedingt verzögerter Wundheilungen und Zellregenerationen.

Die Erfindung betrifft topische Arzneiformen mit Insulin zur Beeinflussung und Förderung der Zellregeneration und Wundheilung.

Es ist bekannt, daß zur Beeinflussung und Förderung der Wundheilung zahlreiche chemische Stoffe oder Stoffmischungen als Arzneimittel eingesetzt werden. Der Einsatz von Antiseptika und Antibiotika bei infektionsbedingten Wundheilungsstörungen stellt, ebenso wie der Einsatz von Hämostyptika bei initialer Wundversorgung, definierte Funktionen dar. Demgegenüber lassen sich jedoch bei den derzeit als Arzneimitteln eingesetzten Stoffen zur Förderung zellulär reparativer Wundheilungsvorgänge nur in sehr begrenztem Maße Verbesserungen feststellen. Dies betrifft bereits unkomplizierte Wundheilungsverläufe, insbesondere aber die Therapie komplizierter Wundheilungen, wie z.B. postoperative oder traumatische sekundäre Wundheilungen, chronische Wundheilungsstörungen im Rahmen peripherer arterieller oder venöser Durchblutungsstörungen, allgemeine Wundheilungsstörungen im Rahmen systemischer Stoffwechselkrankheiten insbesondere bei Diabetes mellitus, durch mechanische Druckfaktoren induzierte Gewebsläsionen, wie z.B. Decubitalgeschwüre als auch chronifizierte Läsionen im Gastrointestinaltrakt wie z.B. Ulcerationen im Magen und Darmbereich.

Die derzeit eingesetzten pharmakologischen Prinzipien stützen sich dabei überwiegend auf Einzelphänomene im Wundheilungsverlauf, bei denen eine biochemisch-metabolische Insuffizienz oder einzelne Mangel-Erscheinungen als spezifische Störfaktoren angegangen werden sollen. Dementsprechend besteht auch ein sehr heterogenes Spektrum an pharmakologisch eingesetzten Stoffen. Hierzu gehören substitutive Maßnahmen wie Stoffe oder Stoffkombinationen mit Vitaminen, z.B. der Vitamine A, C, und E sowie mit Dexpantenol (Provitamin B2), Spurenelemente, Elektrolyte, Stoffgemische mit Aminosäuren, Gelatine, granulierten Zucker etc. Als enzymatische Prinzipien werden Fibrinolytika, Streptokinase und Streptodornase, insbesondere zur Wundreinigung, eingesetzt. Als mehr unspezifische Maßnahmen, denen aber u.a. antiphlogistische, antiseptische, adstringierende oder wundtrocknende Effekte zugeschrieben werden, finden weiterhin als Stoffe oder Stoffgemische Anwendung z.B. Zinkverbindungen, Harnstoff, pflanzliche Extrakte oder Einzelstoffe aus Extrakten, wie z.B. Azulen, Hamamelis, Allantoin, lebertranhaltige Extrakte, natürliche oder künstliche Öle einschließlich Mineralölen, Perubalsam etc. Der Einsatz dieser Stoffe oder Stoffgemische erfolgt dabei teils auch wieder in Kombination mit Antiseptika oder Antibiotika.

Bei Behandlung von Läsionen und Wundheilungsstörungen im Gastrointestinaltrakt liegen zu-

sätzliche spezifische Bedingungen vor. Therapien dortiger Ulcerationen beinhalten im oberen Gastrointestinaltrakt primär als Prinzipien Blockierungen endogener Säuresekretionen, z.B. mit H₂-Antagonisten wie Cimetidin, oder mit Protonenpumpen Inhibitoren, wie z.B. Omeprazole. Weiterhin werden zu diesem Zweck dort auch säurepuffernde Antacida, überwiegend Aluminium- und Magnesiumsalze, eingesetzt. Andere Stoffe zur Behandlung von gastrointestinalen Läsionen haben anticholinerge, damit auch spasmolytische, Wirkungen wie z.B. Pirenzepin. Eine weitere Gruppe mit wundheilungsfördernden Eigenschaften beinhaltet Stoffe mit struktureller Ähnlichkeit zu Mineralcorticoiden wie z.B. Carbenoxolol. Als ein rein topisch wirkendes mechanisch-protectives Prinzip erfolgt der Einsatz des Saccharose-Sulfats Sucralfat.

Diese Stoffe wirken primär nicht auf Prozesse direkter Gewebsregeneration auf zellulärer Ebene, sondern greifen auf verschiedenen pharmakologisch beeinflussbaren Folgestufen ein. Bezüglich einer direkt verbesserten Gewebsregeneration konnte sich bisher auch keine dieser unterschiedlichen pharmakologischen Stoffe, Stoffkombinationen oder Behandlungsprinzipien zu einer als medizinische Standardtherapie verbreiteten Behandlung etablieren. Bei gastrointestinalen Läsionen sind aber die H₂-Antagonisten, auf Grund der hohen Wirksamkeit ihres Wirkprinzips, durchaus ein Standard. Ihr Nachteil liegt in relativ hohen Rückfallraten an Ulcerationen nach Absetzen dieser Therapie wie auch einer nicht ausreichenden Wirksamkeit bei insbesondere den gefährlichen blutenden Ulcerationen (R.P. Walt et.al. 1992, The Lancet, 10, 1058).

Im Rahmen schwerwiegender Wundheilungsstörungen, insbesondere diabetisch-metabolischen Störungen, sind daher häufig auch immer noch eingreifende chirurgische Interventionen, bis hin zu Amputationen, erforderlich (e.g. I. Faris, The management of the diabetic foot, Churchill Livingstone, London, 1991; U. Knapp, Die Wunde, Thieme, Stuttgart, 1981).

Unter den zahlreichen Stoffen, deren Effekte zur Beeinflussung der Wundheilung untersucht wurden, finden sich auch für einige körpereigene Gewebefaktoren klinische Hinweise über therapeutische Effekte bei der Wundheilung, z.B. u.a. mit peptidhaltigen Extrakten aus humanen Thrombocyten (e.g. Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung 1991, Springer, Berlin, 1991, S.10-13), wie auch für verschiedene andere Wachstumsfaktoren wie z.B. u.a. Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) etc. (B. Westermarck, C. Betholtz, B. Höfeld, Edits.; Growth Factors in Health and Disease, Excerpta Medica, Int. Congress Series 925, Amsterdam, 1990; Clinical and Experimental

Approaches to Dermal and Epidermal Repair, Progress in Clin. and Biol. Research, Vol. 365, Wiley-Liss 1990; E. Müller, D. Cocchi, V. Locatelli, Advances in Growth Hormone and Growth Factor Research, Springer, Berlin/New York 1989), u.a. auch eine direkte Anwendung bei Läsionen im Gastrointestinalbereich für den Epidermal Growth Factor (EGF) (F. Halter: Regeneration following gastric injury, p.143-156, in: Morisset, J. & Solomon T. E., Edits., Growth of the gastrointestinal tract, CRC Press, Boca Raton, USA, 1991 sowie für TGF- β (D.T. Cromack et al in: Clin. and Exp. Approaches to Dermal and Epidermal Repair, p.359-373 (1991) Wiley-Liss). Der biologische Status, die pharmakologische Rolle und der Wirkungsmechanismus dieser Wachstumsfaktoren ist aber noch weitgehend spekulativ oder unbekannt. Zudem ist auch weder das Zusammenspiel der einzelnen Peptidfaktoren noch deren potentiell Risiko als Einzelfaktoren Metaplasien oder Neoplasien auszulösen, bisher ausreichend bekannt (e.g., Ruski et al, J. Vasc. Surg. 14 (1991) 526; Borg et al, Lancet 1 (1989) 1268). Diese Frage gilt insbesondere für neusynthetisierte Peptide oder Peptid-Analoga. Klinischen Untersuchungen mit diesen Stoffen ergaben zudem bisher therapeutisch kontroverse Ergebnisse.

Es ist in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, daß das chemisch zu den Polypeptiden gehörende, den Blutzucker regulierende Hormon Insulin auch über ein zellulär-biochemisches Wirkungsspektrum verfügt (e.g. v. Bruchhausen in: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXXII/2, Springer, Berlin, S. 435-481, Curatrecasa, P., Jacobs, S., Insulin, Handbook of Exp. Pharmacology, 92 (1990), S. 289 ff., Springer, Berlin - New York), das darauf schließen lässt, daß es für eine Behandlung verletzter Gewebe geeignet erscheint. Als biochemisch-zelluläre Basiseffekte sind hierbei insbesondere aufzuführen dessen proliferativ anabole Wirkungen, d.h. eine Steigerung der Nucleinsäure- und Proteinsynthese, Wirkungen auf Kollagenstoffwechsel und Steigerung des Glukose-Transportes in Zielzellen als auch ein gesteigerter Transport verschiedener anderer Substrate. Insulin macht auf cellulärer Ebene auch Zellen kompetent für Replikationsprozesse und, in Interaktion mit anderen Wachstumsfaktoren, für eine Progression aus der G-Phase in die S-Phase (e.g. Granner, K.D. in: Harper's Biochemistry, 22th Edition (1988), Seite 556-557, Prentice-Hall).

Es ist auch klinisch bekannt, daß primär auf einem Insulinmangel beruhende Erkrankungen wie der Diabetes mellitus insgesamt schlechtere Wundheilungsverläufe und Chronifizierungen von Wunden zeigen (e.g. T. E. Bucknall, in: Postoperative Wundheilung von Organen und Organsystemen, de Gruyter, Berlin, 1990, S. 47-81). Verbesserungen der Wundheilung bei Diabetikern sind durch eine

geeignete Stoffwechseleinstellung mit Insulin zu erreichen (e.g. W. Goodson et al., Surgery, Gynecology & Obstetrics 149, 600 (1979).

Spezifisch nur auf Wunden und Wundheilungsstörungen abgestellte systemische Therapien mit Insulin, insbesondere auch bei Nichtdiabetikern, finden sich aber bisher nicht. Dies könnte zudem auch zu entsprechenden systemischen Stoffwechselproblemen führen. Weiterhin ist mit einer systemischen Insulintherapie insbesondere auch keine geeignete lokale Akkumulation von Insulin in Gewebsläsionen zu erreichen, da in diesen Gewebsläsionen durch morphologische Schädigungen die lokale Perfusion eingeschränkt ist, z.B. u.a. durch Schädigungen der lokalen Mikrovasculatur, der terminalen neuronalen Fasern, durch hämostatische Effekte und entzündliche Veränderungen. Eine systemische Insulin-Therapie von Wundheilungsvorgängen ist somit, abgesehen von der als eine allgemein präoperativ-prophylaktische Maßnahme anzusehenden optimierten Einstellung des Blutzuckers bei Diabetikern, auch nicht in die Therapie eingeführt.

Demgegenüber ist aber eine lokale Anwendung von Insulin, in einer pharmazeutisch-technisch und biologisch geeigneten Anwendungsform, therapeutisch sinnvoll.

Für den Einsatz von Zellregenerationen und Wundheilungsstörungen ist die therapeutische Anwendung von Insulin in Form einer diesbezüglich auch spezifischen topischen Arzneiform bisher nicht bekanntgeworden.

Bekannt ist aber, daß in einigen experimentellen Studien am Tier, als auch bei einigen humanen Kasuistiken, schon Beschreibungen zu lokalen Anwendungen von Insulin (e.g. van Ort SR, Nurs. Res. 25 (1976) 9) erfolgten. Hier handelte es sich aber nicht um die Anwendung von für diesen Therapie-zweck speziell erstellte Arzneiformen sondern nur um lokale Anwendung von Insulin in Form üblicher wässriger Injektionslösungen für Diabetiker.

Topische Anwendungen von Insulin in Form spezifischer Arzneimittel zur rein lokalen Anwendung bei Zellregeneration, Wundheilung und Wundheilungsstörungen, bei denen Insulin in einer pharmakologischen Kombination mit einem weiteren Bestandteil wie z.B. einem physiologischen Substrat, weiteren Peptidfaktoren, biologischen Cofaktoren oder auch in einer gleichzeitigen Kombination von mehreren dieser Faktoren vorliegt, sind bisher ebenfalls nicht bekannt.

Bevor sich eine spezifische lokale Therapie mit Insulin für den Zellregenerations- und Wundheilungsbereich formulieren lässt, sind grundsätzlich sehr differenzierte pharmazeutische und biologische Aspekte zur Formulierung zu berücksichtigen, die einerseits auf den spezifischen physikalisch-chemischen und biochemischen Eigenschaften des

Insulinmoleküls und andererseits seinen Wechselbeziehungen mit anderen Faktoren, und zusätzlich den biologischen Abläufen bei Gewebsverletzungen beruhen. Die detaillierte Betrachtung und Korrelation dieser Aspekte ergibt, daß es technisch nicht möglich als auch therapeutisch unkritisch ist, Insulin in der unveränderten Form von Injektionslösungen wie sie bei Diabetikern eingesetzt werden, auch für eine topische Therapie von Gewebsverletzungen anzuwenden.

Bei den pathophysiologischen Gegebenheiten eines verletzten Gewebsareals besteht ohne entsprechende pharmazeutische Maßnahmen kein Schutz des Insulins gegenüber molekularen Veränderungen wie chemischer Degradation, physikalischer Konformationsänderung, Aggregation und biologischer Inaktivierung.

Als Proteohormon muss Insulin im Wundbereich gegen enzymatische Attacken von Peptidasen geschützt werden, um nicht biologisch inaktiviert zu werden. Dies gilt sowohl gegenüber den Peptidasen endogenen Ursprungs, z.B. aus Wund- und Gewebsexsudaten, aus Zellstrümmern und reaktiven Zellabbauprodukten, als auch gegenüber Peptidasen exogenen Ursprungs, z.B. aus Mikroorganismen. Eine geeignete topische Arzneiform muss daher eine diesbezüglich lokale Schutzfunktion ermöglichen. Solch ein Schutzeffekt liegt bei topischen Insulinanwendungen mittels üblicher wässriger Injektionslösungen nicht vor.

Um eine ausreichende Lokalwirkung zu erzeugen ist bei der Anwendung bei Gewebsschäden auch eine dauerhafte wie gleichmäßige Verteilung des Insulins erforderlich. Dies erfordert für eine spezifische topische Arzneiform eine physikalisch-chemisch definierte Spreitfähigkeit und auch eine möglichst hohe Präferenz zur Adsorption oder Adhäsion an geschädigtes Gewebe. Dies gilt insbesondere auch für topische Anwendungen im Gastrointestinalbereich. Auch diese Voraussetzungen werden mit üblichen wässrigen Injektionslösungen nicht erreicht.

Eine spezifisch geeignete topische Anwendungsform muss weiterhin den biochemischen Gegebenheiten bei Gewebsschäden Rechnung tragen, z.B. u.a. dem lokalen pH-Wert, dem lokalen osmotischen Druck, anatomischen und topographischen Besonderheiten wie der Anwesenheit von Wundexsudaten und potentiellen Infektionen etc. Auch hier zeigen wässrige Lösungen schon rasche pH-Verschiebungen auf äußere Einflüsse, was wiederum zu Änderungen der biologischen Aktivität von Insulin führt. Osmotische Einflüsse bewirken konvektive und diffusionbedingte Transportänderungen von Substraten und Cofaktoren im Wundbereich, somit gleichfalls erhebliche Einflüsse auf die Regenerationsverläufe.

Für eine lokale Therapie zur Zellregeneration und Wundheilung ist auch eine spezifische, pharmakodynamisch geeignete, lokale Dosierung erforderlich. So liegt der Dosisbereich für Insulin zur Auslösung cellulärer mitogener oder proliferative Effekte deutlich niedriger (e.g. Conover, A. et. al., Horm. Metabol. Res. 21 (1989) 59-63), ist somit deutlich unterschiedlich zu den Dosen, die zur systemisch antidiabetischen Therapie eingesetzt werden.

Weiterhin muss die Lokalthherapie auch über entsprechende lokale Dosiergenauigkeit und Anwendungsfertigkeit verfügen. Sie darf auch gegenüber üblichen anderen Insulin-Anwendungen keine Verwechslungsmöglichkeit beinhalten.

Patienten mit chronischen Wundheilungsstörungen zeigen oft überhöhte lokale Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen und Begleitstoffen. Eine topische Anwendungsform bei Zellregeneration und Wundheilung muss daher auch über eine entsprechende lokale Verträglichkeit verfügen. Insulin-Injektionslösungen besitzen oft höhere Konzentrationen an Konservantien, die in Wundbereichen lokale Irritationen und Allergien auslösen können.

Im biologisch komplexen Vorgang der Geweberegeneration ist es auch nicht ausreichend Insulin nur als ein singuläres Wirkprinzip zu betrachten. Der auf eine erheblich erhöhte Syntheseleistung umgestellte zelluläre Metabolismus im geschädigten Gewebe erfordert in dieser Phase sowohl biologische Effektoren, die eine biochemisch motorische Rolle spielen, wie auch entsprechende Substrate, die sowohl für den Intermediärstoffwechsel als auch den morphologischstrukturellen Wiederaufbau der Zelle benötigt werden. Da ein Basalprozess von Insulin die Erhöhung des cellulären Glukosetransfers ist, kann dies zu auch zu rascherer lokaler Konsumption dieser Substratreserve führen. In weiterem Verlauf kann daher eine alleinige Insulin-Gabe gegebenenfalls wirkungslos werden, wenn nicht mehr ausreichendes Substrat zur Verfügung steht. Somit ist es therapeutisch auch sinnvoll, eine topische Insulin Arzneiform zusätzlich mit seinen biologischen Substraten oder auch weiteren Cofaktoren zu versehen. Hierdurch können biochemische Lokalwirkungen des Insulins direkt oder indirekt synergistisch unterstützt und aufrechterhalten werden. Weiterhin sind dies auch andere Gewebsfaktoren, wie Wachstumsfaktoren und Peptide, deren Effekte erst im Zusammenhang mit Effekten von Insulin biochemisch zum tragen kommen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Wundheilung und den Wundheilungsverlauf zu verbessern, insbesondere auch bei chronischen und verzögerten Wundheilungsstörungen im Rahmen metabolischer oder perfusionsbedingter Störungen.

Diese Aufgabe wird erfindungsmäßig dadurch gelöst, daß Insulin, entweder als Rinder-Insulin,

Schweine-Insulin oder Human-Insulin in für lokale Anwendungszwecke pharmakologisch wirksamen Konzentrationen in pharmazeutisch für topische Anwendung geeigneten Arzneiformen, vorzugsweise einer Emulsion, Suspension, Creme, Salbe, Lösung, Schüttelmixtur, einem Gel, Puder, Granulat oder einem Pflastersystem enthalten ist, wobei diese Arzneiformen als zusätzliche Bestandteile Einfachzucker, Elektrolyte, andere Peptidstoffe als Insulin, Proteasehemmstoffe, Antioxidantien, Emulgatoren und Konservantien enthalten können und diese zusätzlichen Bestandteile einzeln oder in verschiedenen Kombinationen vorliegen können.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu steigern, ist, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die Arzneiform eine Emulsion, bei der Insulin in der wässrigen Phase enthalten ist und die Ölphase vorzugsweise aus Tricylglyceriden und Partialglyceriden gesättigter Fettsäuren mit Kettenlängen von 6-18 Kohlenstoffatomen oder einer Kombination dieser Acylglyceride mit Phospholipiden, insbesondere Lecithin, besteht.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu steigern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, bei den topischen Arzneiformen Stoffe als Vehikel eingesetzt, die mit besonderen Adsorptionseigenschaften zur Anlagerung an verletzte Zellen und Gewebe ausgestattet sind, ein derartiger Stoff insbesondere Sucralfat, das basische Aluminiumsalz von Saccharose-Octahydrogensulfat ist, und diese Stoffe sowohl allein oder auch in Kombination mit anderen Vehikelstoffen vorliegen.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu steigern, enthalten, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die Vehikel der topischen Arzneiformen polymere Stoffe, wobei diese Stoffe insbesondere Polysaccharide und Mucopolysaccharide, Polypeptide und Proteine, Lipopolysaccharide, Glykoproteine und Lipoproteine sind, und diese in Kombinationen oder in Kombinationen mit anderen Vehikelstoffen vorliegen können.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin zu verbessern, enthält die Arzneiform, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, als zusätzlichen Einfachzucker vorzugsweise Glukose, als zusätzlichen Cofaktor vorzugsweise die Elektrolyte Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Zink oder deren Salze als Einzelstoffe oder in Kombination.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu steigern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, als zur Stabilisierung eingesetzte Emulgatoren vorzugsweise Lecithine, Glycerinester, Palmitinstearylalkohole, Polyethylenglykole oder deren Gemische.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die zusätzlich und in Kombination mit Insulin weiter enthaltenen Peptide und Proteine, insbesondere auch Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF), Epidermal Growth factor (EGF), Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDEC GF), Platelet Factor 4 (PG4), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Nerve Growth Factor (NGF), Insulin Like Growth Factor I und II (IGF I, IGF II), Growth Hormone (hGF), Interleukin 2 (IL-2), Heparin Binding Growth Factor (HBGF I), Human Growth Hormone Release Factor (hGRF), Fibrocyte Growth Factor (FGF), Colony Stimulating Factor (CSF), Streptodornase, Streptokinase, sowohl als zusätzliche Einzelstoffe oder in verschiedenen Kombinationen.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in der Arzneiform als Antioxidans, vorzugsweise Ascorbinsäure oder Tocopherol, auch als ihre Salze und Ester enthalten.

Um die Wirksamkeit der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu verbessern, ist, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, als Proteaseinhibitor vorzugsweise Aprotinin, Soja Bean Trypsin Inhibitor (SBTI), Lima Bean Trypsin Inhibitor (LBTI) oder ein Gemisch dieser Proteasehemmer, enthalten.

Um den therapeutischen Einsatz der topischen Arzneiformen mit Insulin geeignet zu nutzen, ist in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die therapeutische Anwendung nicht auf spezielle Gewebe mit postoperativen, traumatischen, physikalischen oder metabolisch bedingten Wunden und Wundheilungsstörungen beschränkt sondern bezieht ein topische therapeutische Anwendung bei allen topisch behandelbaren Geweben und Organen ein, ausdrücklich somit die therapeutischen Anwendungen bei physikalischen oder biochemischen Gewebsläsionen im Bereich peripherer und zentraler Nerven, im Knochengerüst, der Gelenke und Knorpelstrukturen sowie im Bereich aller Schleimhäute, insbesondere auch der Schleimhäute im Gastrointestinaltrakt und im Genitalbereich.

Um die Anwendung der topischen Arzneiformen mit Insulin technisch zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die topischen Arzneiformen in spezielle Behältnissen eingebracht, aus denen eine direkte als auch dosierbare Applikation in das jeweils zu behandelnde Gewebsgebiet erfolgen kann.

Um die Anwendung der topischen Arzneiformen mit Insulin weiter zu verbessern, ist, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung die topische Arzneiform in einen aus physiologisch verträgli-

chem Material bestehenden festen oder elastischen Körper unterschiedlicher Gestalt eingebracht, wobei dieser Körper insgesamt in das zu behandelnde Gewebsareal eingelegt wird und aus diesem die topischen Arzneiformen kontrolliert in das zu behandelnde Wundgebiet freigesetzt werden.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen insbesondere darin, daß mit den topischen Arzneiformen eine gezielte Intensivierung zellulärer Insulineffekte erfolgt. Hierbei wird vor allem die im geschädigten Gewebe vorliegende lokale negative Energiebilanz verbessert, die auf der Diskrepanz von cellulär erhöhtem Energiebedarf für Syntheseleistungen bei gleichzeitigem lokalem Mangel an energetisch verwertetem Substrat besteht. Es kommt durch die topische Insulin-Arzneiform zu proliferativen Effekten wie Steigerung von lokaler Proteinbiosynthese und Bindegewebsstoffwechsel. Dies stellt eine substantielle Basis für die reparativen Vorgänge im geschädigten Gewebe dar und erfolgt weitestgehend ohne unspezifischen Einbezug des Gesamtorganismus.

Eine Verbesserung der Energiebilanz durch den lokal intensivierten Glukosetransfer der Zellen des Wundgebietes, bei denen seinerseits ein Transportmangel, durch lokale Hämostase, lokale Gefäßschäden und Entzündungsphänomene vorliegt, kann zusätzlich durch ein gleichzeitiges Angebot der als Substrat dienenden Glukose im Trägervehikel weiter verbessert werden, da Gewebeschädigungen energetisch einige Analogien zeigen, die mit einem lokalen Diabetes-Syndrom vergleichbar sind.

Die zusätzliche Gegenwart von Elektrolyten, die als enzymatische Cofaktoren dienen, führt dabei zu einer unspezifischen Verbesserung lokaler enzymatischer Aktivitäten wobei z.B. Kalium die Insulinsensitivität steigern kann und Magnesium als Cofaktor bei der gesteigerten Proteinbiosynthese dient.

Pharmazeutisch-technisch wird, z.B. auch durch Wahl einer geeignet stabilisierten Emulsion, beispielsweise auch einer einer Mikroemulsion, das enthaltene Insulin gleichförmig über das gesamte Gewebsareal gespreitet. Die Lipid-Phasen, insbesondere auch die Anwendung von Partialglyceriden und Phospholipiden, zeichnet sich dabei durch gute Gewebsadsorption und ausgezeichnete biologische Verträglichkeit bzw. praktische Atoxizität aus. Insulin tritt aus den topischen Arzneiformen successiv aus und ermöglicht somit geeignete lokale Dosierungen mit ausreichender Wirkdauer der Einzeldosen. Weiterhin stellen die Lipidphasen eine effektive Schutzbarriere gegen endogene oder mikrobielle Proteasen dar, die im Wundbereich häufig auftreten.

Ein Verwendung von geeigneten Vehikelstoffen, z.B. von Sucralfat, die eine erhöhte Anlagerung

und Adhäsivität an Zellareale mit Oberflächenläsionen aufweisen, führen zu einem verbessertem Targeting der Arzneiformen. Solche Effekte sind insbesondere bei topischen Anwendungen im Gastrointestinalbereich von Bedeutung, bei denen eine perorale Arzneiformulierung erforderlich ist. So finden sich z.B. auch für Sucralfat nach peroraler Applikation eine erhöhte Akkumulation an ulceriertem Gewebe gegenüber unverletztem Gewebe (Sasaki, H. e.I., Bindung von Sucralfat an Duodenalulcera bei Menschen, in Marks, I.H. (Edit.), Sucralfat, Edition Medizin, Weinheim, 1983, S. 9-12).

Ein Schutzeffekt gegenüber Peptidasen lässt sich auch durch die Zugabe geeigneter Protease-Hemmstoffe in die Arzneiform weiter steigern. Oxidative Einflüsse auf Insulin können durch die Zugabe von Antioxidantien z.B. Ascorbinsäure und Tocopherol, die auch ausgezeichnet verträglich sind, reduziert werden.

Die topischen Arzneiformen mit Insulin sind kostengünstig und mit üblichen pharmazeutischen Mitteln aseptisch oder steril herstellbar. Sie gewährleisten auch gute Lagerungsstabilität als gute mikrobiologische Stabilität.

Die topischen Fertigärzneiformen mit Insulin stellen insgesamt, stufenweise abstimmbare, biochemische Zellregenerationssysteme dar. Der therapeutische Einsatz kann dabei in verschiedener Form erfolgen: Als topische Effektor-Systeme mit Insulin, als topische Effektor-Substrat-Kombinations-Systeme z.B. mit Insulin und Glukose, als synergistische Effektor-Coeffektor-Kombinationssysteme mit anderen biochemisch beteiligten Peptiden.

Auf Grund des basalen zellulären Wirkmechanismus sind die topischen Formulierungen mit Insulin therapeutisch breit einsetzbar und stellen eine Verbesserung derzeitiger therapeutischer Möglichkeiten bei problematischeren Wundheilungsverläufen oder auch in Bereichen in denen bisher keine oder eine nur unbefriedigende Therapie möglich ist. Hierzu gehören z.B. kompliziertere trophische Verhältnisse wie beim sogenannten diabetischen Fuß, bei mechanisch oder perfusionbedingtem Ulcus cruris oder bei Decubitalgeschwüren. Weiterhin können diese Formulierungen auch bei speziellen und schwieriger zu erreichenden bradytrophen Geweben eingesetzt werden, z.B. u.a. mittels topischer Applikationsformen wie intraarticulären Anwendungen bei arthrotischen Knorpelschäden. In solch einem speziellen Anwendungsfall bewirkt ein Trägervehikel auf Lipidbasis mit seinem hierin enthaltenen Wirkprinzip eine duale Verbesserung der Gelenkfunktion, sowohl durch eine mechanisch reibungsmindernde wie auch durch eine lokal metabolische Komponente der Regeneration der Knorpelschicht. Weiterhin sind auch lokale Applikationen bei Knochenfrakturen zur Verbesserung von

Knochenneubildungen möglich. Auch therapeutische Regenerationen als besonders problematisch geltender Gewebsschäden, wie z.B. mechanisch oder metabolisch induzierter Nervenläsionen, sind prinzipiell anwendbar.

Im Rahmen gastrointestinaler Läsionen kann eine lokale Zellregeneration durch Kombination mit einem an der Läsion präferentiell adhäsiven Vehikel wie z.B. Sucralfat gezielt erfolgen. Die Freisetzung im geeigneten gastrointestinalen Abschnitt kann durch Wahl magensaftlöslicher bzw. magensaftunlöslicher Arzneiformen vorbestimmt werden. Die lokalen Dosierungen für proliferative und mitogene Effekte liegen weit unter denen zur Auslösung systemisch hypoglykämischer Effekte liegen. Dies konnte in verschiedenen Zellmodellen nachgewiesen werden. Somit besteht für die topischen Formulierungen auch keine Gefahr systemisch unerwünschter hypoglykämischer Wirkungen. Im Rahmen mehrerer klinischer Phase I Untersuchungen fanden sich bei gesunden menschlichen Probanden auch bei oralen Anwendungen dieser Formulierungen keine klinisch relevanten Effekte auf den Blutzucker noch auf die radioimmunologisch gemessenen Insulin-Konzentrationen im Serum.

Diabetiker zeigen gegenüber Nichtdiabetikern ein erhöhtes Wundheilungsrisiko. Da die Gewebe der Diabetiker schon insgesamt über präformierte metabolische Energiedefizite verfügen, lassen sich singuläre periphere Gewebsläsionen therapeutisch im Sinne eines regionalisiert zu behandelnden Diabetes betrachten. Die Anwendung von topischen Insulin-Formulierungen stellt daher hier eine Ergänzung der systemisch-parenteralen Insulinanwendungen dar, über die diese Läsionen nicht ausreichend erreicht werden können.

Ein Ausführungsbeispiel für die Erfindung ist nachfolgend aufgeführt, wobei dieses Beispiel die Erfindung nur weiter erläutert ohne sie hierauf zu beschränken.

Beispiel: In 100 ml einer neutralen wässrigen Insulin-Lösung mit einer Insulinkonzentration von 100 IU/ml werden 0,5% kristallines Glucose-Monohydrat gelöst. Der wässrigen Lösung wird 0,3% Aprotinin zugegeben.

In 900 ml einer flüssigen Lipidgrundlage (Topolip 492 pharmed) bestehend aus 80% einer Mischung von mittelkettigen Triacylglyceriden (50%) und mittelkettigen Partialglyceriden (30%) gesättigter Fettsäuren mit Kettenlängen von 6-18 C-Atomen sowie 20% Phosphatidycholin (Soja Lecithin) werden 0,01 % Ascorbylpalmitat und 0,05% alpha-Tocopherol eingerührt.

Die wässrige Lösung wird, unter permanenter Temperaturkontrolle, bei einer Temperatur von unter 40 Grad Celsius so lange in die Lipidgrundlage eingerührt bis sich eine klare Mikroemulsion ergibt.

Die im Beispiel aufgeführte Emulsion kann mit üblichen technischen Vorrichtungen, unter aseptischen oder Steril-Bedingungen, in anwendungsgerechte Behältnisse, z.B. dosierbare Tropftuben aus Polymermaterial oder sonstige technisch geeignete Applikatoren direkt abgefüllt werden.

Die Emulsion wird bei 15 Grad Celsius im Kühlschrank gelagert.

Unter Bezug auf die enthaltenen Insulinkonzentrationen und die entsprechenden Spreiteigenschaften der Formulierung kann diese direkt volumendosiert auf zu behandelnde Gewebsflächen aufgetragen werden.

Zur Verbesserung und Förderung der Wundheilung und Zellregeneration werden topische Arzneiformen mit Insulin gebildet, bei denen Insulin in für lokale Anwendungszwecke pharmakologisch wirksamen Konzentrationen in pharmazeutisch für topische Anwendungen geeigneten Arzneiformen, vorzugsweise Emulsion, Suspension, Creme, Salbe, Gel oder einem Pflastersystem enthalten ist. Zur Steigerung der Wirksamkeit der topischen Anwendungsformen können als zusätzliche Bestandteile Substrate wie Einfachzucker, Cofaktoren wie Elektrolyte, andere Peptide als Insulin, Proteasehemmer und Antioxidantien zum Schutz vor Inaktivierung und Degradation, enthalten sein. Bei Emulsionen werden als Lipidphasen vorzugsweise physikochemisch und toxikologisch geeignete Mischungen von Partialglyceriden der Kettenlängen C6-C18 eingesetzt. Für interne topische Anwendungen kann der Einsatz von Vehikeln mit besonderer Wundadhäsivität erfolgen. Die topischen Arzneiformen mit Insulin sind physiologisch abgestimmte, pharmazeutisch spezifizierte topische Systeme zur Wundheilung und Zellregeneration mit biochemisch intensiver lokaler Wirksamkeit. Sie erweitern die derzeitigen Möglichkeiten der Therapie metabolisch, physikalisch oder perfusionsbedingt verzögerter Wundheilungen und Zellregenerationen.

Patentansprüche

1. Topische Arzneiformen mit Insulin, insbesondere zur Förderung der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß Rinder-Insulin, Schweine-Insulin oder Human-Insulin in für lokale Zwecke pharmakologisch wirksamen Konzentrationen in pharmazeutisch für topische Anwendungen geeigneten Arzneiformen, vorzugsweise einer Emulsion, Suspension, Creme, Salbe, Lösung, Schüttelmixtur, einem Gel, Puder oder Granulat oder einem Pflastersystem enthalten ist, wobei diese Arzneiformen als zusätzliche Bestandteile Einfachzucker, Elektrolyte, andere Peptide als Insulin, Proteasehemmstoffe, Antioxidantien, Emulgatoren und Konservantien enthalten können und diese zusätzlichen Be-

standteile einzeln oder in verschiedenen Kombinationen vorliegen können.

2. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die topischen Arzneiformen als Emulsion vorliegt, bei der Insulin in der wässrigen Phase enthalten ist und die Ölphase aus Triacylglyceriden und Partialacylglyceriden gesättigter Fettsäuren mit Kettenlängen von 6-18 Kohlenstoffatomen oder einer Kombination dieser Acylglyceride mit Phospholipiden, insbesondere mit Lecithin, besteht.

3. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die topischen Arzneiformen als Venikel Stoffe einsetzen, die mit besonderen Adsorptionsfähigkeiten zur Anlagerung an verletzte Zellen und Gewebe ausgestattet sind, ein derartiger Stoff insbesondere Sucralfat, das basische Aluminiumsalz von Saccharose-Octahydrogen-Sulfat ist, und diese Stoffe sowohl als alleiniges Vehikel oder auch in Kombination mit anderen Vehikelstoffen vorliegen.

4. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die topischen Arzneiformen als Vehikel polymere Stoffe enthalten, diese Stoffe insbesondere Polysaccharide und Mucopolysaccharide, Polypeptide und Proteine, Lipopolysaccharide, Glykoproteine und Lipoproteine sind und diese allein, in Kombinationen oder in Kombination mit anderen Vehikelstoffen vorliegen können.

5. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß der als zusätzlich eingesetzter Bestandteil an Einfachzucker, insbesondere Glukose ist, die als zusätzliche Cofaktoren eingesetzten Elektrolyte insbesondere Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Zink oder deren Salze als Einzelstoffe oder in Kombination sind.

6. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlich zur Stabilisierung eingesetzten Emulgatoren, vorzugsweise Lecithine, Glycerinester, Palmitinstearylalkohole oder Polyethylenglykole oder deren Gemische sind.

7. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlich und in Kombina-

tion mit Insulin eingesetzten Peptiden und Proteinen insbesondere sind, Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF), Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF), Platelet Factor 4 (PG4), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Nerve Growth Factor (NGF), Insulin Like Growth Factor I und II (IGF I, IGF II), Growth Hormone (hGF), human Growth Hormone Releasing Factor (hGRF), Heparin Binding Growth factor (HBGF), Fibrocyte Growth Factor (FGF), Colony Stimulating Factor (CSF), Streptodornase, Streptokinase, und diese Stoffe als zusätzliche Einzelstoffe oder in verschiedenen Kombinationen vorliegen.

8. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlich enthaltenen Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure und Tocopherol wie auch deren Salze und Ester enthalten.

9. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlich enthaltenen Proteaseinhibitoren, insbesondere Aprotinin, Soja Bean Trypsin Inhibitor (SBTI) oder Lima Bean Trypsin Inhibitor (LBTI) als Einzelstoffe oder ein Gemisch dieser Proteasehemmer enthalten.

10. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutische Anwendung sich nicht auf postoperative, traumatische, physikalische oder metabolisch bedingte Wunden und Wundheilungsstörungen spezieller Gewebe beschränkt ist, sondern eine therapeutische topische Anwendung bei allen auch topisch behandelbaren Geweben und Organen einbezieht, ausdrücklich somit auch die therapeutischen Anwendungen bei physikalischen und biochemischen Gewebläsionen im Bereich peripherer und zentraler Nerven, im Knochengestüt, im Bereich der Gelenke und Knorpelstrukturen, sowie im Bereich aller Schleimhäute, insbesondere auch der Schleimhäute im Gastrointestinaltrakt und im Genitalbereich.

11. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die topischen Arzneiformen in speziellen Behältnissen eingebracht sind aus denen eine direkte als auch dosierbare Applikation in das jeweils zu behandelnde Gewebegebiet erfolgen kann.

12. Topische Arzneiformen mit Insulin, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die topischen Arzneiformen in einen aus physiologisch verträglichem Material bestehenden festen oder elastischen Körper unterschiedlicher Gestalt eingebracht sind, dieser Körper insgesamt in das zu behandelnde Gewebsareal eingelegt wird und aus diesem die topischen Arzneiformen kontrolliert in das zu behandelnde Wundgebiet freigesetzt werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

insulin for wound healing

D 4



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 4186

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
Y	FR-M-7 800 (PERIMED) * das ganze Dokument *	1	A61K37/02
Y	EP-A-0 403 748 (PHARMED DR. LIEDTKE) * Zusammenfassung *	1	
Y	GB-A-2 107 985 (NOVO INDUSTRI) * Zusammenfassung *	1	
A	FR-A-2 371 926 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL) * Seite 13; Tabelle I *	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			A61K A61L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 02 JULI 1993	Prüfer AVEDIKIAN P.F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 (01.92) (P4603)

The invention concerns topical medication formulations containing insulin for causing and enhancing cell regeneration and wound healing.

It is known that in order to influence and improve wound healing a large variety of chemicals or mixtures thereof can be used as medications. Use of antiseptic agents and antibiotics in wounds with healing problems due to infection, much like the use of haemostatic agents for initial wound care, has definite functions. On the other hand, materials used nowadays in medications for furthering wound healing and cell repair processes provide improvements only to a rather limited extent. This is true even for uncomplicated wounds, but in particular for complex wound healing processes, such as post-operative or traumatic secondary wound healing, chronic wound healing disturbances forming part of disturbances in the peripheral arterial or venous circulation, and generally for wound-healing disturbances occurring as part of systemic metabolic diseases, in particular diabetes mellitus, as well as mechanical pressure-induced tissue lesions, such as the decubital ulcers or chronic lesions in the gastro-intestinal tract, e.g. ulcerations in the stomach and intestine.

The pharmacological principles now in use rely mostly on individual phenomena in the wound-healing process, whereby biochemical-metabolic insufficiency or individual deficiency phenomena are addressed as specific disturbing factors. Accordingly, the materials in pharmacologic use are spread over a very non-uniform spectrum. We find here substitutive measures, such as materials or material combinations with vitamins, e.g. vitamins A, C and E as well as in combination with dexpantenol (provitamin B2), trace elements, electrolytes, blends with amino acids, gelatin, granulated sugar, etc. The enzymatic principles include fibrinolytics, streptokinase and streptodornase, in particular for wound cleaning. Less specific treatments, to which antiflogistic, antiseptic, astringent or wound drying effects are attributed use materials or blends such as zinc compounds, urea, plant extracts or pure materials refined from such extracts, such as e.g. azulene, hamamelis, allantoin, extracts of cod-liver oil, natural or artificial oils including mineral oils, Peru-balsam, etc. These materials or blends are again sometimes used in combination with antiseptics and antibiotics.

In treating lesions and wound-healing disturbances in the gastro-intestinal tract, additional specific conditions must be fulfilled. Therapy of ulcerations in the upper gastro-intestinal tract uses blockers of endogenic acid secretions, e.g. H₂-antagonists such as cimetidim, or inhibitors of proton pumps, such as omeprazole. For this purpose acid neutralizers are also used, mostly aluminum and magnesium salts. Other materials used for the treatment of gastro-intestinal lesions show anti-cholinergic and hence also spasmolytic activity, such as pirenzepin. Another group showing wound-healing characteristics includes materials having structural similarity to mineral corticoids, such as carbenoxolol. A purely topical mechanical-protective action is obtained by the use of the saccharose-sulfate Sucralfat.

These materials do not directly affect tissue regeneration on the cellular plane, but are involved in various pharmacologically-amenable stages. No direct improvement of tissue regeneration could so far be attained by any of these various pharmacological materials, blends or treatment principles so as to produce a medical standard treatment. In the case of gastro-intestinal lesions, H₂-antagonists, due to their high activity, have however attained the status of a standard. Their disadvantage lies in the relatively high

rate of relapse of ulcerations after this therapy is discontinued as well as in the insufficient effectiveness, in particular in the case of dangerous bleeding ulcers. Walt et al 1992, *The Lancet*, 10, 1058).

Serious wound-healing disturbances, in particular diabetic-metabolic disturbances are therefore frequently treated surgically, and such situations sometimes even require amputation (e.g. I. Faris, *The management of the diabetic foot*, Churchill Livingstone, London, 1991; U. Knapp, *Die Wunde*, Thieme, Stuttgart, 1981).

Among the many materials investigated to find their effect on wound healing, there are also clinical indications of therapeutic effects on the healing of wounds produced by certain tissue factors intrinsic to the body, e.g. treatment with peptide-containing extracts of human thrombocytes (e.g. *Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung* 1991, Springer, Berlin, 1991, p.10-13), as well as various other growth factors, such as the Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) etc. (B. Westermarck, C. Betholtz, B. Höfeld, Edits.; *Growth Factors in Health and Disease*, Excerpta Medica, Int. Congress Series 925, Amsterdam, 1990; *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair*, Progress in Clin. and Biol. Research, Vol. 365, Wiley-Liss 1990; E. Müller, D. Cocchi, V. Locatelli, *Advances in Growth Hormone and Growth Factor Research*, Springer, Berlin/New York 1989), as well as direct application of Epidermal Growth Factor (EGF) to lesions in the gastro-intestinal tract (F. Halter; *Regeneration following gastric injury*, p. 143-156, in: Morisset, J & Solomon T.E., Edits., *Growth of the gastrointestinal tract*, CRC Press, Boca Raton, USA, 1991 as well as for TGF- β (D.T. Cromack et al in: *Clin. and Exp. Approaches to Dermal and Epidermal Repair*, p. 359-373 (1991) Wiley-Liss). The biological status, the pharmacological role and the action mechanism of these growth factors are still largely speculative or unknown. In addition, the interaction of the individual peptide factors and the risk of triggering metaplasias or neoplasias when they act on their own are not yet sufficiently understood (e.g. Ruski et al, *J. Vasc. Surg.* 14 (1991) 526; Borg et al, *Lancet* 1 (1989) 1268). This problem concerns in particular new synthesized peptides or peptide-analogs. Clinical studies of these materials have so far produced therapeutically questionable results.

It is described in the scientific literature how the blood-sugar regulating hormone insulin, which chemically belongs to the polypeptides, has also a range of cellular-biochemical effects (e.g. v. Bruchhausen in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. XXXII/2 Springer, Berlin, S. 435-481, Curatrecasa, P., Jacobs, S., *Insulin*, *Handbook of Exp. Pharmacology*, 92 (1990), p. 289 ff., Springer, Berlin-New York), from which it is possible to conclude that it may well be suitable for the treatment of damaged tissues. The basic biochemical-cellular effects are in particular its proliferative anabolic activity, i.e. increase of the nucleic acid synthesis and protein synthesis, effects on collagen metabolism and increase of the glucose transport in target cells, as well as higher transport of various other substrates. On the cellular plane, insulin also makes cells competent of replication and, in interaction with other growth factors, promotes the transition from the G-phase to the S-phase (e.g. Granner, K.D. in: *Harper's Biochemistry*, 22nd Edition (1988), pp. 556-557, Prentice-Hall).

It is likewise known from clinical experience that primary disorders caused by insulin deficiency, such as diabetes mellitus, by and large worsen wound-healing processes and make wounds persist chronically (e.g. T.E. Bucknall, in: *Postoperative Wundheilung*

von Organen und Organsystemen, De Gruyter, Berlin, 1990, pp. 47-81). Improvements in wound healing for diabetics are achievable by suitable metabolic adjustment using insulin (e.g. W. Goodson et al. Surgery, Gynecology & Obstetrics 149, 600 (1979)).

So far no systemic therapy using insulin has been found which acts specifically on wounds and wound-healing disturbances which would be useful also for non-diabetics. This could also lead to certain system metabolic problems. Moreover, systemic insulin therapy cannot be used to achieve a suitable local accumulation of insulin in tissue lesions, since in such tissue lesions morphologic damage restricts local perfusion, e.g. through damage to local micro blood vessel, to terminations of neuron fibers due to hemostatic effects and to changes resulting from inflammation. A systemic insulin therapy of wound-healing processes is therefore not a standard therapy, apart from general pre-surgery prophylactic measures to optimize blood-sugar content of diabetics.

In contrast, however, local application of insulin in a form suitable from the pharmaceutical-technical and biological standpoint is therapeutically sensible.

The therapeutic application of insulin in the form of specific topical medications for cell-regeneration and improvement of wound-healing disturbances has not yet become recognized.

It is known, however, that in certain experimental studies on animals, as well as in certain human cause and effect studies, successful local applications of insulin have been reported (e.g. van Ort SR, Nurs. Res. 25 (1976) 9). These, however, do not concern the application of medications especially prepared for this therapeutic purpose, but only the local application of insulin in the form of aqueous injection solutions for diabetics.

Topical applications of insulin in the form of specific medications for purely local use in cell regeneration, wound healing and to overcome wound-healing disturbances, in which insulin forms just one component out of a pharmacological combination, e.g. including a physiological substrate, additional peptide factors, biological cofactors or also a combination of such factors, are likewise not known at present.

Before it is possible to formulate a specific, local therapy using insulin for cell regeneration and wound healing, certain basic pharmaceutical and biological aspects are to be formulated, which on the one hand derive from specific physical-chemical and biochemical properties of the insulin molecule, and on the other hand are based on the biological development of tissue lesions. Detailed observation and correlation of these aspects shows that it is technically impossible as well as therapeutically not critical to administer insulin in its unmodified form as injection solutions for diabetics, to make additional use of it for topical therapy for tissue injury.

Patho-physiological conditions of an injured tissue offer no pharmaceutical protection by insulin against molecular changes such as chemical degradation, physical conformation change, aggregation and biological deactivation.

As proteohormone, insulin in the wound area must be protected against enzymatic attacks by peptidases, to prevent its biological deactivation. This holds for peptidases of endogenic origin, such as wound and tissue exudates, resulting from products of cell

disintegration, as well as for peptidases of exogenic origin, such as produced by micro-organisms. A suitable topical medication must therefore provide this local protection function. However, this protective effect is not provided in topical insulin applications using the usual aqueous injection solutions.

In order to provide sufficient local activity in application to damaged tissues, it is also necessary to provide a permanently uniform distribution of the insulin. For a specific topical medication this requires a physically-chemically defined spreading ability as well as the highest possible selective preference for adsorption or adhesion to the damaged tissue. This is particularly true for topical gastro-intestinal applications. Aqueous injection solutions fall short also of these requirements.

A specifically suitable topical and usable form must also account for bio-chemical circumstances of tissue damage, such as e.g. the local pH value, the local osmotic pressure, anatomic and topographic characteristics, such as the presence of wound exudates and potential infections, etc. Here, too, aqueous solutions show rapid pH shifts upon external influence, leading in turn to changes of the biological activity of the insulin. Osmotic effects give rise to convective and diffusion-dependent transport modifications of substrates and co-factors in the wound area, and thus to significant effects on the regeneration process.

To provide local therapy of cell regeneration and wound healing it is necessary to have a specific, pharmaco-dynamic dosage. Since the dosage range for insulin in order to trigger cellular mitogenic or proliferative effects is significantly lower (e.g. Conover, A. et al., Horm. Metabol. Res. 21 (1989) 59-63), the required amount is significantly different from the dosage used for systemic anti-diabetic therapy.

Local therapy must also provide the required local dosage accuracy and suitability for application. It must also not be possible to get it mixed up with other common insulin medications.

Patients suffering from chronic wound-healing disturbances often show heightened local sensitivity to active substances as well as to auxiliary substances. A topical medication assisting in cell registration and wound healing must therefore be well-tolerated locally. Insulin injection solutions often contain a higher concentration of preservative substances, which may cause local irritations and allergies in the wound area.

In biologically-complex processes of tissue regeneration it is also not sufficient to consider insulin as providing one single effect. The cellular metabolism in the damaged tissues which is driven into higher synthesis performance provides at this stage biological effectors which play a biochemical-motor role, as well as corresponding substrates, needed for the intermediary metabolism as well as for the morphologic-structural regeneration of the cell. Since a basic process caused by insulin provides a rise of cellular glucose transfer, this can also lead to speedier local consumption of this substrate reserve. In the following stages administration of insulin only can therefore sometimes be without effect, if there is no more sufficient substrate available. A topical insulin medication, in order to be therapeutically meaningful, must in addition be provided with its biological substrates or also with additional cofactors. In this manner local biochemical effects of insulin can be directly or indirectly synergistically

enhanced and properly preserved. Moreover, there are also other tissue factors, such as growth factors and peptides, the effect of which can only be biochemically expressed in connection with the effects of insulin.

The invention addresses the task of improving the healing of wounds in particular also in the case of chronic and long drawn-out wound-healing disturbances associated with metabolic or perfusion-conditioned disturbances.

This task is accomplished according to the invention in that insulin, either as bovine insulin, porcine insulin or human insulin in concentrations pharmacologically effective for local topical application, preferably as emulsion, suspension, cream, lotion, solution, shake-up mixture, contained in the form of a gel, powder, granulate or plaster, whereby these forms of medication may possibly also contain as additive components simple sugar, electrolytes, peptides other than insulin, protease inhibitors, antioxidants, emulsifiers and preservation materials, whereby these additive components can be provided singly or in various combinations.

In order to further enhance the effectivity of topical medications containing insulin, another embodiment of the invention is a form of medication applied as an emulsion, in which the insulin is contained in the aqueous phase whereas the oil phase preferably consists of tricylglycerides and partial glycerides of saturated fatty acids having chain length of 6-18 carbon atoms or a combination of such acylglycerides with phospholipids, in particular lecithin.

In order to further enhance the effectivity of topical medications containing insulin, another embodiment of the invention uses as vehicles topical medication substances distinguished by outstanding adsorption capability for attaching to damaged cells and tissues, whereby such a substance is in particular Sucralfat, the basic aluminum salt of saccharose-octahydrogen sulfate, and such substances may be used singly or in combination with other vehicles.

In order to further enhance the effectivity of topical medications containing insulin, a further embodiment of the invention uses as vehicle of the topical medication polymeric materials, whereby these materials may in particular be polysaccharides and mucopolysaccharides, polypeptides and proteins, lipopolysaccharides, glycoproteins and lipoproteins, whereby these may be used in combinations, or in combinations with other vehicle materials.

In order to enhance the effectivity of the topical medication containing insulin, the medication, in a further embodiment of the invention, contains as an additive simple sugar, preferably glucose, as additive cofactor and also preferably the electrolytes sodium, potassium, magnesium, calcium and zinc, or salts of these as individual materials or in combination.

In order further to enhance the effectivity of the topical medication containing insulin, a further embodiment of the invention uses for stabilization additive emulsifiers, preferably lecithin, glycerides, palmitin-stearyl alcohols, polyethylene-glycol or mixtures thereof.

In order to further improve the effectivity of the topical medication containing insulin, another embodiment of the invention contains in addition to and in combination with insulin other peptides and proteins, in particular Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF), Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDEC GF), Platelet Factor 4 (PG4), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Nerve Growth Factor (NGF), Insulin-like Growth Factor I and II (IGF I, IGF II), Growth Hormone (hGF), Interleukin 2 (II-2), Heparin Binding Growth Factor (HBGF I), Human Growth Hormone Release Factor (hGRF), Fibrocyte Growth Factor (FGF), Colony Stimulating Factor (CSF), streptodornase, streptokinase, as single additives or in various combinations.

In order further to enhance the effectivity of the topical medication containing insulin, a further embodiment of the invention contains as antioxidants, preferably ascorbic acid or tocopherol, or their salts and esters.

In order further to enhance the effectivity of the topical medication containing insulin, a further embodiment of the invention contains, as protease inhibitor, preferably aprotinin, soybean trypsin inhibitor (SBTI), lima bean trypsin inhibitor (LBTI) or a mixture of these protease inhibitors.

In order to make good use of the therapeutic affect of the topical medication containing insulin, a further embodiment of the invention provides therapeutic application not restricted to special tissues having undergone post-operative, traumatic, physical or metabolic-conditioned wounds and wound-healing disturbances, but rather concerns a topical therapeutic application to all treatable tissues and organs, expressly including therapeutic applications in cases of physical or biochemical tissue lesions in peripheral and central nerves, in the skeleton, joints and cartilage structures as well as in all mucous membranes, in particular the mucous membranes in the gastro-intestinal tract and in the genital area.

In order to technically improve the application of the topical medication containing insulin, a further embodiment of the invention is kept in special containers out of which a direct and metered dosage application is possible to the tissue under treatment.

In order to further improve the application of the topical medication containing insulin, in a further embodiment of the invention the topical medication is incorporated in a physiologically tolerable solid or elastic body of various form, whereby this body is applied to all of the tissue area under treatment and which releases the topical medication in controlled manner to the wound area under treatment.

The advantages achieved by the invention consist in particular in that the topical medication produces a targeted intensification of cellular insulin effects. In the first place, the previous local negative energy balance of the damaged tissue is improved, in view of the discrepancy of cellular higher energy requirement for synthesis performance during the local shortage in energy supplying substrate. The topical insulin medication provides proliferative effects such as heightening of local protein biosynthesis and metabolism of connective tissue. This provides a substantial basis for the reparation processes affecting the damaged tissue, and may be carried out extensively without non-specific involvement of the entire organism.

An improvement of the energy balance through locally intensified glucose transfer to the cells of the wound area, which suffer from transport insufficiency through local hemostasis, local damage to blood vessels and inflammation conditions, can also be improved by a simultaneous supply of glucose serving as substrate, contained in the carrying vehicle, since tissue damage is energetically analogous in some ways to the local damage of the diabetes syndrome.

The additional presence of electrolytes, serving as enzymatic cofactors, leads to a non-specific improvement of local enzymatic activities, whereby e.g. potassium can increase the sensitivity to insulin, while magnesium as cofactor assists in the biosynthesis of proteins.

As commonly done in pharmaceutical technology, choice of a suitable stabilized emulsion, such as a micro-emulsion, can serve to distribute the contained insulin uniformly over the entire tissue area. The lipid phases, in particular the application of partial glycerides and phospholipids, are distinguished by good adsorption in tissues and excellent biological tolerance practically amounting to non-toxicity. Insulin is gradually released from the topical medication, which makes possible suitable local dosages with sufficient duration of activity of the individual dose. In addition, the lipid phases provide an effective protective barrier against endogenic or microbial proteases which commonly appear in wound areas.

Application of suitable vehicle materials, such as Sucralfat, which improve the attachment and adhesion to cell areas of surface lesions, provide better targeting of the medication. Such effects are particularly significant in topical application in the gastrointestinal tract, whereby the medication must be administered by mouth. Thus, e.g. also for Sucralfat after administration by mouth a higher accumulation of ulcerated tissues is discovered as against undamaged tissues (Sasaki, H. et al, Bindung von Sucralfat an Duodenalulcera bei Menschen, in Marks, I.H. (Edit.), Sucralfat, Edition Medizin, Weinheim, 1983, pp. 9-12).

A protective effect against peptidases can be further increased by the addition of suitable protease inhibitors to the medication. Oxidative effects on insulin may be reduced by the addition of anti-oxidants such as ascorbic acid and tocopherol, which are also very well tolerated.

The topical medications containing insulin are cost-effective and can be prepared in aseptic or sterile state using conventional pharmaceutical means. They also show good shelf-life as well as good microbiological stability.

The finished topical medications containing insulin together provide biochemical cell regeneration systems which can be graded as needed. These can be administered in various forms: as topical effector systems containing insulin, as topical effector-substrate combined systems, e.g. containing insulin and glucose, or as synergistic effector-coeffector combined systems containing other biochemically-contributing peptides.

Due to the basic cellular working mechanism, the topical medications containing insulin are widely applicable and constitute an improvement over therapeutic possibilities of prior art in the treatment of problematic cases of wound healing or in cases which so far

could not at all be treated or in which only unsatisfactory therapy was possible. These cases include e.g. complicated trophic conditions, such as in the case of the so-called diabetic foot, or in case of mechanically or perfusion-caused ulcer of the leg or decubital ulcer. These formulations can also be used to treat particular cases of bradytrophic tissues which are difficult of access, e.g. using topical forms of application such as intra-articulation applications in case of arthritic cartilage damage. In such special applications, the working principle of the lipid carrier vehicle offers a two-fold improvement of joint function, on the one hand by reduction of mechanical friction and on the other hand by providing a local metabolic component assisting in regeneration of the cartilage layer. In addition, local applications in case of bone fractures lead to improvement of bone regeneration. In principle it is also possible to apply these medications in the therapy and regeneration of very problematic tissue damage, e.g. mechanically or metabolically-induced nerve lesions.

In the case of gastro-intestinal lesions local cell regeneration can be achieved by combination of a vehicle having preferential adhesion to the lesion, such as Sucralfat. The release in the targeted gastro-intestinal section is possible by choice of gastric juice soluble or gastric juice insoluble forms of the medication. The local dosage required for proliferative and mitogenic effects is much below the release levels of systemic hypoglycemic effects. This could be demonstrated in various cell models. In consequence, the topical formulations also present no systemic risk of undesirable hypoglycemic effects. During many clinical Phase I investigations, it was established that healthy human subjects did not show any clinically relevant effects on blood sugar nor on the radio-immunologically measured insulin concentrations in the serum, also upon oral administration of these formulations.

Diabetics as compared with non-diabetics run a higher risk of problematic wound healing. Since the tissues of diabetics all suffer from pre-determined metabolic energy deficit, individual peripheral tissue lesions may be therapeutically regarded in the sense of regional treatment of the diabetic person. The application of topical insulin formulations offers therefore complementary treatment to the systemic-parenteral insulin administrations, which cannot satisfactorily reach these lesions.

An embodiment example of the invention is described below, whereby this example illustrates the invention without limiting it in any way.

Example: in 100 ml of a neutral aqueous insulin solution with insulin concentration of 100 IU/ml, 0.5% crystalline glucose monohydrate are dissolved. 0.3% aprotinin is added to this aqueous solution.

Thereafter, 0.01% of ascorbyl palmitate as well as 0.05% of alpha-tocopherol are added to 900 ml of liquid lipid base (Topolip 492 pharmed) consisting of 80% of a mixture of medium-long chains of triacylglycerides (50%) and medium-length partial glycerides (30%) of saturated fatty acids having chain length of 6-18 carbon atoms as well as 20% phosphatidyl choline (soy lecithin)

The aqueous solution is stirred into the lipid carrier under permanent temperature control, at a temperature under 40°C, until a clear micro-emulsion is obtained.

The emulsion mentioned in the example can be directly filled in conventional technical containers, under aseptic or sterile conditions. Such containers can be e.g. dosage drop-dispensing tubes of polymeric material, or other technically-suitable applicators.

The emulsion is kept at 15°C in a refrigerator.

With reference to the contained insulin concentration and the corresponding spreading capability of the formulation, these mixtures can be directly applied to the treated tissue areas by volume dosage.

In order to improve and further the wound healing and cell regeneration, topical medications containing insulin are formed, in which the insulin used for local applications is contained in pharmacologically effective concentrations in pharmaceutical media for topical applications, preferably emulsion, suspension, cream, lotion, gel or a plaster system.

In order to enhance the effectivity of the topical application forms it is possible to add substrate components such as simple sugar, cofactors such as electrolytes, other peptides other than insulin, protease inhibitors and anti-oxidants in order to protect against deactivation and degradation. In case of emulsions, the lipid phases should preferably be physically, chemically and toxicologically suitable mixtures of partial glycerides of chain length C6-C18. For internal topical applications it would be necessary to use vehicles having particular wound adhesion. The topical medications containing insulin and physiologically-determined, pharmaceutically-specified topical systems for wound healing and cell regeneration with biochemically-intensified local effectivity widen the prior art possibilities of therapy of metabolically, physically or perfusion conditioned slow-healing wounds and cell regeneration.

Claims

1. Topical forms of medication containing insulin, in particular for speeding up wound healing, characterized in that bovine insulin, porcine insulin or human insulin is used to apply pharmacologically topical concentrations prepared pharmaceutically for topical application of suitable medications, preferably in the form of an emulsion, suspension, cream, lotion, solution, shake-up mixture, gel, powder, or granulate, or contained in a plaster system, whereby these forms of medication may contain as additional components simple sugar, electrolytes, peptides other than insulin, protease-inhibitors, anti-oxidants, emulsifiers and preservation materials and these additives may be included separately or in various combinations.
2. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claim, characterized in that the topical medication is applied as an emulsion in which the insulin is contained in the aqueous phase whereas the oily phase consists of triacyl-glycerides and partial acyl glycerides of saturated fatty acids with chain length of 6-18 carbon atoms, or a combination of such acyl glycerides with phospholipids, in particular lecithin.
3. Topical medication containing insulin, according to the foregoing claims, distinguished in that the topical medication is included as vehicle, having various

adsorption capabilities for penetrating at various points and tissues, in particular the aluminum salt of saccharose octahydrogen-sulfate, and these materials singly or in combinations may be applied as vehicle materials.

4. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, characterized in that the topical medication vehicle is a polymeric material, in particular polyethylene saccharide and mucopolysaccharide, polypeptides and proteins, lipopolysacchharides, glycoproteins and lipoproteins or combinations thereof, or their combinations with other vehicles.
5. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, distinguished in that the additive component consists of simple sugar, in particular glucose, whereby the additional cofactors are electrolytes, in particular sodium, potassium, magnesium, calcium and zinc or salts thereof, singly or in combinations.
6. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, characterized in also containing stabilizing additives such as emulsifiers, preferably lecithin, glycerides [glycerin-ester], palmitine-steryl alcohols or polyethylene-glycol, or mixtures thereof.
7. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, characterized in that in addition and also in combination with insulin the following peptides and proteins are also included: Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF), Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF), Platelet Factor 4 (PG4), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Nerve Growth Factor (NGF), Insulin-like Growth Factor I and II (IGF I, IGF II), Growth Hormone (hGF), Human Growth Hormone Release Factor (hGRF), Heparin Binding Growth Factor (HBGF), Fibrocyte Growth Factor (FGF), Colony Stimulating Factor (CSF), streptodornase, streptokinase, and that these materials may be singly added or included in various combinations.
8. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, distinguished in that they contain in addition also anti-oxidants, in particular ascorbic acid and tocopherol, as well as their salts and esters.
9. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, distinguished in that they contain in addition protease inhibitors, in particular aprotinin, soybean trypsin inhibitor (SBTI) or lima bean trypsin inhibitor (LBTI) as single components or as a mixture of these protease inhibitors.
10. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, characterized in that these medications are not restricted to post-operative, traumatic, physically or metabolically conditioned wounds and wound-healing disturbances of particular tissues, but which find therapeutic topical application in all topical treatable tissues and organs, expressly also therapeutic applications in physically and biochemically caused tissue lesions affecting peripheral and central nerves, in the skeleton, in joints and cartilage structures, as well as in mucous

membranes, in particular the mucous membranes in the gastro-intestinal tract and the genitals.

11. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, characterized in that the topical medications are kept in special containers, wherefrom they are taken directly or also for metered dosage application to the tissue area being treated.
12. Topical medications containing insulin, according to the foregoing claims, distinguished in that the topical medications are incorporated in a physiologically-tolerable matrix of a solid or elastic body, whereby this body is to be applied to the treated tissue and out of which the topical medications are to be released onto the treated wound area in controlled manner.

(5116)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.